

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Устинова Ильи Игоревича
«Синтез, строение и свойства новых производных 5,7-динитрохинолина»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа Устинова Ильи Игоревича посвящена разработке эффективных методов синтеза новых хинолинсодержащих гетероциклических систем – производных 5,7-динитрохинолина. Разнообразные производные хинолина являются одним из самых распространенных и изучаемых классов гетероциклических соединений. Их представители находят применение в различных областях: биологические активные соединения, красители, препараты агрохимического назначения и т.д. При этом среди нитропроизводных хинолина известны противомикробные (нитроксолин, оксамнихин), противораковые препараты, соединения обладающие антиоксидантной активностью. Это стимулирует исследования в области разработки эффективных методов синтеза и изучению химических свойств новых представителей данного класса. Все вышеуказанное свидетельствует о несомненной актуальности выбранной соискателем тематики не только с точки зрения фундаментальных исследований, но и в плане возможного прикладного применения результатов.

Диссертация Устинова И.И. состоит из введения, трех глав (литературного обзора и обсуждения собственных результатов, экспериментальной части), заключения и списка цитируемой литературы (265 наименований). Материалы изложены на 150 страницах, включая 106 схем, 7 таблиц, 46 рисунков.

Во введении автор обосновал актуальность, показал цели, объекты исследования, научную и практическую ценность выбранной тематики и степень разработанности темы исследования.

Первая глава представляет собой достаточно подробный обзор литературы по методам синтеза и химическим свойствам нитропроизводных хинолина. Из представленного материала можно сделать вывод о том, что для объекта исследований 5,7-динитро-8-оксихинолина ряд химических свойств в литературе не были освещены. В частности не исследовалось селективное восстановление нитрогрупп, взаимодействие с карбокатионами и синтез гетероциклических соединений. Также мало изучен вопрос

селективного замещения нитрогруппы. В связи с этим изучение химических свойств 5,7-динитро-8-оксихинолина являются перспективной задачей.

Во второй главе И.И. Устинов приводит собственные результаты по синтезу и изучению производных 5,7-динитрохинолина. Автором в ходе исследований разработан синтез σ -комплексов на основе 5,7-динитро-8-оксихинолина и изучены их химические свойства. Указанные соединения использовались далее для синтеза частично насыщенных производных 5,7-динитрооксихинолина. Также на основе указанных анионных σ -аддуктов были синтезированы производные бицикло[3.3.1]нонана с аминокислотным остатком. Кроме этого автором показано, что взаимодействие σ -комплексов 5,7-динитрооксихинолина с ароматическими солями диазония приводит к замещению нитрогруппы в положении 5 с образованием соответствующих функциональных производных.

Продолжением исследования И.И. Устинова явилось изучение хлорнитрохинолинов в условиях реакций замещения с целью функционализации нитрохинолинового каркаса, а также использования синтезированных соединений как фундамента для построения гетероциклов. Автором обнаружено, что при взаимодействии 5-нитро-7,8-дихлорхинолина с N- и O-нуклеофилами происходит замещение атома хлора в положении 8. При этом оба галогена удастся заместить только при реакции с метилмеркаптоацетатом. В ходе работы установлено, что атом хлора в 8-хлор-5,7-динитрооксихинолине замещается под действием C-нуклеофилов (β -дикетонами). Нуклеофильным замещением хлора в 8-хлор-5,7-динитрохинолине синтезированы 8-гидразинил- и 8-амино-5,7-динитрохинолины, послужившие фундаментом для синтеза 8-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5,7-динитрохинолина, 5-нитротриазоло[4,5-h]хинолинов, 5-нитро-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-h]хинолина, 6-нитро-1,4-дигидропиридо[2,3-f]хиноксалин-2,3-диона и 5-нитроиндено[2,1-b]пиридо[2,3-f]хиноксалин-8-она. Кроме этого автором показано, что взаимодействие 5,7-динитрохинолина с гипохлоритом натрия в спирте в присутствии основания приводит к замещению обеих нитрогрупп на атомы хлора.

Кроме этого И.И. Устиновым были изучены особенности селективного восстановления нитрогруппы в положении 7 5,7-динитро-8-оксихинолина в различных системах. На основе 5-нитро-7-аминохинолин-8-ола впервые были синтезированы 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-h]хинолин и 5-нитро-2-фенилоксазоло[4,5-h]хинолин. В ходе работы установлено, что при нагревание 5,7-ДНОХ в среде гидразин-гидрата без использования катализаторов происходит перегруппировка. В результате чего впервые был синтезирован 5-аминопиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-он.

Ряд синтезированных соединений был исследован на наличие фунгицидных свойств по отношению к возбудителям наиболее распространенных заболеваний сельскохозяйственных растений в Центральном регионе России. Выявлено, что некоторые из серии испытуемых веществ подавляют рост следующих грибов-фитопатогенов – *Bipolaris sorokiniana*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Rhizoctonia solani*. Полученный результат также определяет практическую значимость диссертационного исследования И. И. Устинова.

В экспериментальной части подробно представлены методы исследований, объекты и применяемые вещества. Строение всех синтезированных соединений подтверждено комплексом физико-химических методов: ЯМР- и ИК-спектроскопия, элементный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения и др.

Выводы по работе соответствуют основным полученным результатам. Работа достаточно аккуратно оформлена.

В целом работа производит благоприятное впечатление своей структурированностью, новизной и достоверностью представленных результатов. Соискатель грамотно использует современные химические концепции и методики, применяет для решения поставленной задачи как экспериментальные подходы, та и квантово-химическое моделирование.

По материалам диссертации опубликовано 6 работ в журналах, рекомендованных ВАК и 20 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, из которых в международных системах цитирования *Web of Science* – 2, *Scopus* – 2; 7 статей в прочих научных журналах. Кроме того, результаты работы докладывались на 21 конференциях и симпозиумах различного уровня. Автореферат и публикации по диссертации полностью отражают ее содержание.

Принципиальных замечаний по работе нет, остальные сводятся к следующему:

1. Нет единообразия в изображении схем: встречаются названия одних и тех же растворителей как на английском, так и на русском языках. Написание одного и того же растворителя в разных схемах может отличаться. Условия реакций изображаются не полностью, часто отсутствует температура реакций.

2. На схемах отсутствуют выходы продуктов.

3. В тексте имеется определенное количество опечаток.

4. В тексте диссертации чрезмерное внимание уделяется обсуждению спектров ЯМР, ИК и МС. В связи с этим порой теряется основная нить повествования.

5. В ряде случаев (например, для доказательства строения продуктов **10 а-к.**) желательно было бы использовать двумерную ЯМР спектроскопию.

6. На стр. 64 не конкретизируются преимущества методики синтеза и удобство процесса выделения продукта **13**.

7. В разделе о биологических испытаниях отсутствует сравнение фунгицидной активности испытуемых соединений с веществом – стандартом. Обычно в таких испытаниях приводят данные соединения с заведомо известной фунгицидной активностью.

8. Спектры HRMS. Вычисленные и найденные значения масс нужно писать до 4 знака после запятой.

9. Для соединения **37** не спектра ^{13}C ЯМР

10. Для соединений **44** и **45a** спектральные данные и элементный анализ идентичны.

11. Для ряда соединений (**10a, 10e, 10ж, 15, 33, 34, 38, 40, 47, 50, 51**), для которых снят элементный анализ значения по углероду сильно различаются (больше 0,5%). В некоторых случаях значения элементного анализа приводятся до 3 знака, в то время как обычно написаны до 2.

12. В экспериментальной части для соединения **32** не приводится методика синтеза, а также спектральные характеристики.

Очевидно, что сделанные замечания носят дискуссионный или редакторский характер и не могут повлиять на общее очень благоприятное впечатление от диссертационной работы И.И. Устинова.

Цели и задачи работы, объекты исследования, методология экспериментов, обработка и анализ результатов соответствуют паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют областям исследований, включенных в паспорт специальности 02.00.03 - Органическая химия в части формулы специальности: п.1 установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений; п.2 направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами. В части области исследований: п.1 - Выделение и очистка новых соединений; п.2 - Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п. 3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п.7 Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

В целом, диссертационная работа Устинова И.И. «Синтез, строение и свойства новых производных 5,7-динитрохинолина» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по разработке новых хинолинсодержащих гетероциклических систем –

производных 5,7-динитрохинолина, вносящая значимый вклад в развитие и понимание химии нитропроизводных хинолина.

По степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности, актуальности, а также по научной новизне и практической значимости, диссертационная работа И.И. Устинова отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции). Соискатель Устинов Илья Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник
лаборатории ароматических
азотсодержащих соединений (№18)
ФГБУН «Институт органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН»,
канд. хим. наук (02.00.03 –
Органическая химия)

М.А. Бастраков

26 февраля 2021 г.

Подпись канд. хим. наук М.А. Бастракова заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН, канд. хим. наук

И.К. Коршевец

Бастраков Максим Александрович,
119991, Москва, Ленинский просп., 47, Тел. +7(499)135-53-39, E-mail:
b_max82@mail.ru

